

Aşırı aktif mesane hastalarında idrar nerve growth faktör düzeyi ve semptomlarla ilişkisi

Urine nerve growth factor level and relation with overactive bladder disease symptoms

Eyyüp Sabri PELİT¹, Erem Kaan BAŞOK², Banu İşbilen BAŞOK³, Asif YILDIRIM⁴, Fatma Çetin PELİT⁵

¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa

² İzmir Medikal Park Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Kliniği, İzmir

⁴ İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

⁵ Özel Academia Ruha Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Şanlıurfa

Öz.

Amaç: Mesane dokusunda ve idrarda yüksek seviyedeki nerve growth faktör ile alt üriner sistemi ilgilendiren patolojiler (Mesane Çıkım obstrüksiyonu, Aşırı Aktif Mesane, intersisyel sistit, ağrılı mesane sendromu) ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda, nerve growth faktör/kreatinin (NGF/kre) düzeyinin kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırılması ve hasta grubunda NGF/kre düzeyinin vücut kitle indeksi (VKİ), yaş, aşırı aktif mesane (AAM) tipleri (kuru-ıslak) ve semptom skorlarıyla (OAB-V8 ICI-SF) olan korelasyonunu saptamak amaçlanmıştır.

Materyal Metod: Aşırı aktif mesane hastalığı tanısı almış 27 kadın ve 26 kişilik kontrol grubundan oluşan prospektif kontrollü bir çalışmadır. Kontrol grubunda, kuru AAM hastalarında ve yaş AAM hastalarında ELİSA metoduyla idrar NGF düzeyleri ölçüldü. İdrar NGF düzeyleri idrar kreatinin seviyesine oranlanarak normalize edildi (ng/ mg kre). Hasta grubunun idrar NGF/kre düzeyleri, kontrol grubuyla karşılaştırıldı, ayrıca hasta grubunda NGF/kre düzeyinin; VKİ, yaş, AAM tipleri ve semptom skorlarıyla ilişkisi değerlendirildi.

Bulgular: Kontrol grubunda NGF/kre ortalama değeri 0,14±0,08 olarak saptanırken hasta grubunda NGF/kre değeri 0,40±0,4 olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0.0001). Elli-beş yaş altındaki hasta grubunda ortalama NGF/kre değeri 0,37±0,4 iken 55 yaş üzerindeki hasta grubunda ortalama değer 0,44±0,41 olarak bulunmuştur (p=0,904). VKİ 20-30 arasında olan hasta grubunda ortalama değer 0,27±0,26 iken VKİ 30'dan büyük olan hasta grubunda ortalama değer 0,52±0,48 olarak bulunmuştur (p=0,062). Kuru olan hasta grubunda ortalama değer 0,28±0,12 iken yaş olan hasta grubunda ortalama değer 0,42±0,43 olarak saptanmasına rağmen her iki grup (yaş-kuru) median NGF/kre değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. (p=0,0.918).

Sonuç: NGF/Kre düzeyinin hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek çıkması, NGF/kre seviyesinin AAM hastalığında önemli bir tanısız belirteç olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Aşırı aktif mesane, Nerve growth faktör, Yaş, VKİ

Abstract

Background: High levels of nerve growth factor in urine and bladder tissue is associated with the pathologies of lower urinary tract such as bladder outlet obstruction, over aktive bladder, painful bladder syndrom and interstitial cystitis. In our study we aimed to compare the nerve growth factor creatinine (NGF/cre) level between the control and over active bladder (OAB) patients, and to determine the correlation between NGF / cre level and body mass index (BMI), age, OAB types (dry and wet) and symptom scores (OAB-V8, ICI-SF). Urinary NGF levels were measured in control group, dry and wet OAB patients.

Material and Methods: Twenty-seven women with a diagnosis of overactive bladder disease and 26 people in the control group were enrolled in this prospective controlled study. Urinary NGF levels were measured by ELISA method. NGF level were normalized by proportioning the NGF levels to urine creatinine (ng / mg Cre). Urinary NGF / cre level of patients were compared with the control group, as well as in patient group relationship between NGF / cre level and BMI, age, OAB subtypes and symptom scores were evaluated.

Results: Urinary NGF/Cr levels were significantly elevated in patients with OAB (0,40±0,4) compared to the controls (0.14 ± 0.08) (p=0.0001). Mean NGF/cre level in patients under the age of 55 was 0,37±0,4, while the mean NGF/cre level in patients over the age of 55 was 0,44±0,41 (p=0,904). There was no significant difference of serum NGF/cre levels in patients with BMI 20-30 (0,27±0,26) and BMI over the 30 (0,52±0,48) (p=0,062). Although the mean NGF/cre level in dry-OAB patients and wet-OAB patient was respectively 0,28±0,12 and 0,42±0,43, there was no statistically significant difference between two groups (wet-dry) median values of the NGF/cre levels (p=0,0.918).

Conclusions: Patients with overactive bladder had significantly higher urinary nerve growth factor levels compared to the control group. Urinary nerve growth factor levels could be a potential biomarker for the diagnosis of overactive bladder.

Keywords: Overactive bladder, Nerve growth factor, Age, BMI

Sorumlu Yazar /
Corresponding Author

Dr. Eyyüp Sabri PELİT

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji
Anabilim Dalı, Osmanbey Kampüsü
Şanlıurfa / Türkiye

Tel: +90 (506) 388 31 86

E-mail: dreyyupsabri@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 11.09.2018

Kabul tarihi / Accepted: 25.10.2018

Büyük Üroloji Buluşması 1-31 Ekim-03
Kasım 2013 Poster olarak sunulmuştur.

Giriş

Aşırı aktif mesane (AAM), sıkışma inkontinansı ile birlikte olan ya da olmayan, sıkışma hissi, sık idrara gitme ve noktürinin eşlik ettiği, rahatsız edici semptomlar kompleksidir (1,2). Klinik ve deneysel veriler mesane dokusundaki yüksek seviyedeki nevre growth faktör ile alt üriner sistemi ilgilendiren patolojiler (mesane çıkım obstüksiyonu, aşırı aktif mesane, intersisyel sistiti, ağrılı mesane sendromu) ilişkili bulunmuştur (3). Aşırı aktif mesanenin (AAM) mesanede meydana gelen bir inflamatuvar süreç sonucu ortaya çıktığının düşünülmesinin nedeni mesane biyopsilerindeki inflamasyon ve idrarda inflamasyon mediatörlerinin yüksek çıkması olarak gösterilmektedir (4-6). Nerve growth faktör (NGF) mesanedeki ana kaynağı üroepitelium olup visseral sensoryal ve motor nöron fonksiyonları regülasyonunda görev aldığı bilinmektedir (7). İnflamasyon mediatörlerinden biri olan nerve growth faktör yapılan çalışmalarda AAM hastalarında yüksek bulunmuş olup NGF düzeyi anti-muskarinik tedavi veya botoks enjeksiyonu sonrasında düştüğü gözlemiştir (2, 8).

Çalışmamızda, nerve growth faktör/kreatinin (NGF/kre) düzeyinin kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırılması ve hasta grubunda NGF/kre düzeyinin vücut kitle indeksi (VKİ), yaş, AAM tipleri (kuru-ıslak) ve semptom skorlarıyla (OAB-V8 ICI-SF) olan korelasyonunu saptamak amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Çalışmamız prospektif kontrollü olarak dizayn edilmiş olup, SB Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Plan ve Koordinasyon kurulunun 20.03.2012 tarihli ve 20/O sayılı oluru alındıktan sonra çalışmaya başlanmıştır. Çalışmaya başlamadan önce tüm hastalardan onam formu ile bilgilendirilip olurları alındı. Hasta grubu Nisan 2012-Temmuz 2012 tarihleri arasında genel üroloji polikliniğine başvuran ICS (International Continence Society) tanımlamasına göre aşırı aktif mesane hastalığı tanısı almış 27 kadın hastalardan oluşmaktadır. Kontrol grubu, hasta grubu ile aynı yaş ortalamasına sahip 26 sağlıklı kadından oluşmaktadır. AAM tanısı tüm hastalarda 3 günlük işeme günlüğü (2 ve daha fazla urge atağı/24 saat, 8 ve daha fazla idrar sıklığı/24saat) ve OAB-V8 formu (Türkçe valide edilmiş) ile doğrulandı. Semptomların ciddiyeti ve hastaların rahatsızlık düzeyleri OAB-V8 ve ICIQ-SF sorgulama formları ile belirlendi. OAB-V8 sorgulama formuna göre semptom ciddiyeti 8-10, 11-13, >14 olmak üzere 3 sınıfa kategorize edildi. AAM rahatsız edicilik düzeyide ICIQ-SF sorgulama formuna göre 4 sınıfa kategorize edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların tam idrar analizi, idrar kültürü, idrar akım hızı ölçümü, postmiksyonel rezidüel idrar hacmi incelendi. Çalışmamıza antimuskarinik tedavi almamış, en az 3 aydır AAM semptomu olan 18 yaş ve üzerindeki kadın hastalar dahil edilmiştir. Çalışmanın dışlama kriterleri

olarak; hastanın çalışmaya katılmayı kabul etmemesi, mesane taşı, mesane tümörü, aktif üriner sistem enfeksiyon varlığı, intersisyel sistit, ağrılı mesane sendromu varlığı, nörolojik hastalık varlığı, daha önceden antikolinerjik kullanımı, antidepresan, NSAID kullanımı, üretra darlığı, TAK kullanımı olarak belirlenmiştir. Araştırmaya alınan hastaların demografik özellikleri, mevcut hastalıkları, boy ve ağırlıkları kaydedildi. Kontrol grubundaki hastalar idrar kültüründe herhangi bir patoloji saptanmayan hasta grubu ile aynı yaş ortalamasına sahip kişilerden seçilmiştir. Olgu grubundaki hastalara aşırı aktif mesane değerlendirme formu (AOB-V8) ve International Consultation on Incontinence Questionnaire - Short Form (ICIQ-SF) (Türkçe valide edilmiş) dolduruldu. Tam idrar tetkikinde (TİT) patoloji saptanmayan hastaların spot idrarları santrifüj edilerek üstte kalan süpernatantları -20°C'de saklandı. Kontrol grubunda hastalara TİT yapılarak patoloji saptanmayan spot idrarlar santrifüj edilerek üstte kalan süpernatantları -20°C'de saklandı. Çalışma grupları tamamlandıktan sonra ELİSA metoduyla idrar NGF düzeyleri ölçüldü. Aynı idrarda kreatinin seviyesine bakıldı. İdrar NGF düzeyleri idrar kreatinin seviyesine oranlanarak normalize edildi (ng/ mg kre).

NGF/kre düzeyi kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırılırken, AAM ile kontrol grubu ayırımında NGF/kre eşik değeri ve kuru ve yaş gruplarının NGF/kreatinin (ng/mg Cr) değerleri arasındaki korelasyona bakıldı.

İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, median ve interkuartil range) yanı sıra normal dağılım göstermeyen değişkenlerde ikili grupların karşılaştırmasında Mann-Whitney-U testi, tekrarlayan ölçümlerde Wilcoxon testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare ve Fisher gerçeklik testi kullanılmıştır. Niceliksel verilerin analizlerinde bağımsız örneklem t test kullanıldı. Tekrarlayan ölçümlerde eşleştirilmiş örneklem t test kullanılmıştır. Etki düzeyi araştırılırken ROC eğrisi ve lojistik regresyon kullanılmıştır. Korelasyon analizinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

Bulgular

Çalışmamıza toplam 53 hasta prospektif olarak dahil edildi. Hastaların 26'sı kontrol grubu, 27'si hasta grubuna dahildi. Hasta grubundaki 27 hastanın 4' ü (%14,8) kuru 23' ü (%85,2) ıslak AAM hastası olarak kategorize edildi. Kontrol grubundaki kişilerin ortalama yaşları $48,42 \pm 13,22$ iken, hasta grubunda kişilerin yaş ortalaması $51,67 \pm 13,27$ olarak bulundu. AAM değerlendirme formları sonucunda hastaların ICIQ-SF skoru 21 puan üzerinden

ortalaması $9,93 \pm 5,6$ olarak bulunurken OAB-V8 skoru 40 puan üzerinden ortalaması $28 \pm 6,86$ olarak saptandı.

Çalışmamızda, NGF/kre düzeyi kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırıldı ve aynı zamanda hasta grubunda NGF/kre düzeyinin BMI, yaş, AAM tipleri(kuru-ıslak) ve semptom skorlarıyla (OAB-V8 ICI-SF) olan korelasyonu saptandı. Kontrol grubunda NGF/kre ortalama değeri $0,14 \pm 0,08$ olarak saptanırken, hasta grubunda NGF/kre değeri $0,40 \pm 0,4$ olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.0001$) (Tablo 1).

AAM grubu ile kontrol grubunu birbirinden ayırmada NGF/kreatinin oranı için en etkin eşik değeri 0,12 olarak saptandı. NGF/kreatinin 0,12 ve altı, 0,12 üstü olarak değerlendirildiğinde eğri altı alanı 0,753 (0,617-0,8892) saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,002$) (Tablo 2, Şekil 1).

NGF/ kreatinin değeri için 0,12 cut off değerinin duyarlılığı %85,2 pozitif kestirim değeri %71,9, özgüllüğü %65,4, negatif kestirim değeri %81,0'dı (Tablo 3)

Yaş ve kuru AAM hasta grubunda NGF/kre oranına bakıldığında kuru olan hasta grubunda ortalama değer $0,28 \pm 0,12$ iken, yaş olan hasta grubunda ortalama değer $0,42 \pm 0,43$ olarak bulunmasına rağmen kuru olan hasta grubunda median değer 0,27 (0,18-0,39) iken yaş olan hasta grubunda median değer 0,27 (0,16-0,56) olarak saptanıp heriki grup (yaş-kuru) median değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,0.918$) (Tablo 4).

Tablo 1. Kontrol ve hasta grubundaki NGF/kre düzeyleri

	Kontrol Grubu n:26		Hasta Grubu n:27	P
	Ort±SS			
NGF/Kreatin (ng/mg CR)	Ort±SS	0,14±0,08	0,40±0,4	0.0001
	Median	0,11(0,08-0,21)	0,27(0,16-0,42)	

Tablo 2. AAM ile kontrol grubu ayırımında NGF/kre eşik değeri

Eğri altı alan	%95 Güven Aralığı		P
	En Düşük	En Yüksek	
NGF/Cre (ng/mg Cr) (0.12)	0.753	0.617 0.889	0.002

Tartışma

Klinik ve deneysel çalışmalar sonucunda AAM'nin inflamatuvar bir süreç olduğu ve bu inflamatuvar kaskad içerisinde çok sayıda sitokin ve kemokinin rol aldığı gösterilmiştir (9). Ghoniem ve ark.'ının yaptığı 56 hastalık literatürdeki en geniş sitokin ve kemokinin aynı anda analiz edildiği kontrollü çalışmada proinflamatuvar sitokinlerin AAM'de upregule olduğu görüşüne varmışlardır (9). Bu inflamatuvar süreç içerisinde idrar NGF düzeyinin üriner sistemi ilgilendiren birçok hastalıkta düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Liu ve arkadaşları BPH lı hastalarda (10), Giannantoni ve ark ı idiopatik detrusör overaktivitesi ve

nörojenik DO (11) olan hastalarda, Lowe ve ark. intersisyal sistit ve ağırlı mesane sendromu olan hastalarda idrar NGF/kre oranını kontrol gruplarına göre anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermişler ve bir mediatör olarak NGF' ün üriner sistem hastalıklarının patofizyolojisinde rol aldığını göstermişlerdir (12). NGF'ün mesane inflamasyonu yaratan olaylar ile düzeyinin arttığı bilinmekte iken, Chung ve ark.'ının ratlarda yaptıkları çalışmada intravesikal NGF instilasyonun mesane irritasyonunu artırdığı göstermeleri, Okragyl ve ark. yaptıkları çalışmada intravesikal botulinum A enjeksiyonu kimyasal sistitli ratlarda terapatik etkinliğini göstermeleri bu hipotezi başka açıdan bakarak kuvvetlendirmişlerdir (13). Hayvan çalışmaları ışığında yapılan çok sayıda klinik çalışma sonucunda AAM hastalarında mesane biyopsilerinde NGF ekspresyonunun arttığı, idrar NGF/kre oranının yükseldiği, antimuskarinik tedavi sonrasında idrar NGF/kre oranında azalma meydana geldiği gösterilmiştir (14-16). Çalışmamızda ise kontrol grubu ile hasta grubu arasında NGF/kre düzeyini incelemek ve hastalık ciddiyeti ile NGF/kre düzeyinin korelasyonu ortaya koymaya çalışılmıştır.

Liu ve ark. aşırı aktif mesane hastalığı olan 303 kadında yaptıkları prospektif kontrollü çalışmada NGF/kre oranları sırası ile kontrol grubunda 0,07, çalışma grubunda 0,265-2,13 bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuşlardır (15). Liu ve ark yaptıkları diğer bir prospektif kontrollü çalışmada ise 40 kontrol olmak üzere toplam 197 idrar örneğini incelemişler kontrol grubunda NGF/kre oranı 0,041 çalışma grubunda ise 0,39-1,70 olarak saptanmış ve bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.000$) (17). Yapmış olduğumuz 26 hastalık kontrol grubunun olduğu toplam 56 hastalık çalışmamızda ise kontrol grubunda ve çalışma grubunda idrar NGF/kre oranının median değerleri sırası ile 0,11 ve 0,27 olarak bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.0001$). Oktar ve ark. AAM si olan 40 çocuk hastanın dahil edildiği prospektif kontrollü çalışmalarında yaş aralıkları farklı olsa da sonuçları bizim çalışmamıza benzer olarak kontrol grubunda NGF/kre oranı 0,16 çalışma grubunda 0,53 olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.022$) (22). Liu ve ark. ının bizim çalışmamızdan farklı olarak tüm hastalarına ürodinamik detrusör aşırıaktivite tanısı koymuşlar ve hasta grubunda idrar NGF/kre oranı 0,78 olarak bulunmuş olup, bizim çalışmamızda olduğu gibi kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0.020$) (18).

Literatürdeki çalışmalar AAM hastalarını ıslak ve kuru olarak alt gruplara ayırıp ıslak-AAM hastalarının idrar NGF/kre değerleri kuru-AAM hastalarına kıyasla daha yüksek saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuşlardır. Lie ve ark. yaptıkları çalışmada kuru AAM hastalarında idrar NGF/kre oranı $0,39 \pm 0,08$ olarak bulunurken, yaş-AAM hastaların idrar NGF/kre oranı $1,70 \pm 0,26$ olarak

bulunmuş ve aralarında istatistiksel anlamlı fark olduğu gözlenmiştir ($p=0.000$) (51). Liu ve ark. yaptığı diğer bir çalışmada ise yaş ($2,13\pm 3,87$) ve kuru ($0,265\pm 0,59$) AAM hastalarında idrar NGF/kre değerleri arasındaki istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu göstermişlerdir ($p=0,000$) (15). Kuo ve ark.'nın AAM'neyide içine alan ve tüm üriner sistem hastalıklarında NGF/kre düzeyini araştıran makalelerinde kuru ve yaş AAM hastalarının ($0,31\pm 0,11-1,83\pm 0,74$) idrar NGF/kre düzeyleri arasında anlamlı olduğu gösterilmiştir ($p=0,012$) (23). Bu farkın nedenini ise yaş-AAM inflamasyonun daha ciddi olduğundan ve

yaş-AAM hastalarında ürodinamik DO daha fazla olduğundan kaynaklandığını düşünmüşlerdir. Çalışmamızda literatürden farklı olarak AAM-kuru ve AAM-yaş hastalarının median NGF/kre oranları ($0,27-0,27$) arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,918$). Bunun nedeni olarak AAM yaş ve kuru subgrupları içerisinde homojen sayıda hasta olmaması ve ortalama değerden farklı olarak median değer üzerinden istatistik verilerinin değerlendirilmesi ve kuru-AAM alt grubunda yeterli sayıda hasta olmaması olarak düşünülmüştür.

Tablo 3. NGF/kre duyarlılığı, pozitif öngörü değeri, özgüllüğü, negatif öngörü değeri

	Vaka Grubu	AAM Grubu	Duyarlılık	Pozitif Öngörü	Özgüllük	Negatif Öngörü
NGF/Kre (ng/mg Cr)	≤ 0.13	17	%85.2	%71.9	%65.4	%81.0
	$0.13 <$	9				

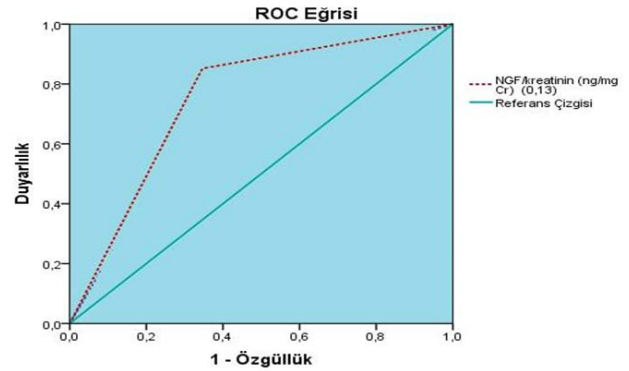
Tablo 4. Kuru ve yaş gruplarının NGF/kreatinin (ng/mg Cr) değerleri

	Kuru n:4	Yaş n:23	P
NGF/kreatinin (ng/mg Cr)	Ort±SS	$0,28\pm 0,12$	$0,42\pm 0,43$
	Median (IQR)	$0,27 (0,18-0,39)$	$0,27 (0,16-0,56)$

Obezite kadınlarda hem stres inkontinansda hem aşırı aktif mesanede hemde alt üriner sistem semptomlarında bilinen bir risk faktörüdür. BMI arttıkça AAM ciddiyetinin arttığı gösterilmiştir (19). Liu ve ark.'ı yaptıkları çalışmada hastalar BMI ne göre <20 , $20-30$, >30 olmak üzere 3 sınıfa ayrılmıştır. Tüm BMI grupları kuru ve yaş AAM hastaları ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında BMI tüm gruplarda NGF/kre düzeyine etki etmediği gösterilmiştir (kontrol $p=0.603$, kuru $p=0.491$, yaş $p=0.938$) (15). Çalışmamızda AAM hastaları BMI'lerine göre $20-30$ ve >30 üzeri olmak üzere 2 grubu ayrıldı ve bu iki grup arasında NGF/kre düzeyleri arasında literatür ile uyumlu olarak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.062$). Obez hastalarda AAM hastalığın daha fazla görülmesi ancak NGF/kre düzeyinin obezite ile değişmediğinin görülmesi bize obezitenin inflamasyon dışında başka mekanizmalar ile aşırı aktiviteye neden olduğunu düşündürmektedir.

AAM grubu ile kontrol grubunu birbirinden ayırmada NGF/kreatinin oranı için en etkin cut-off değeri $0,12$ olarak saptandı. NGF/kreatinin $0,12$ ve altı, $0,12$ üstü olarak değerlendirildiğinde eğri altı alanı $0,753 (0,617-0,8892)$ saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,002$). Liu ve ark. yaptıkları çalışmalarında hem NGF hemde NGF/kre oranının eşik değerlerine bakmışlardır. NGF/kre eşik değerini 0.085 olarak kabul ettiklerinde ıslak-AAM hastalarını kontrol grubundan ayırımında %87.7 sensitivite ve %80 spesifisiteye ulaştıklarını göstermişlerdir (15). Bizim çalışmamızda ise NGF/ kreatinin

cut-off değeri $0,12$ kabul edildiğinde sensitivite % 85,2, pozitif öngörü değeri % 71,9, spesifisite % 65,4, negatif öngörü değeri % 81,0 olarak bulunmuş olup diğer çalışmalar ile uyumlu olduğu görülmektedir.



Şekil 1. İdrar NGF/kre (ng/mg kre) (0.13) düzeyinin ROC eğrisi

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar üriner inkontinansın yaşla beraber arttığını göstermiştir. Aynı zamanda yaş AAM için bir risk faktörü olduğunu gösterilmiştir (2,20). Swanson ve ark.'ı yaptıkları çalışmada hiçbir inkontinans tipinin yaşla beraber prevalansının değişmediğini göstermişlerdir (21). Liu ve ark. yaptıkları çalışmada ise kontrol grubu ile AAM hasta grubu arasında yaşla beraber NGF düzeyinde arttığını göstermişlerdir ancak kontrol grubundaki hastaların genç olması nedeni ile bu istatistiksel olarak anlamlı sonuca ulaşıldığı kanısına varmışlardır. Çünkü NGF/kre düzeyine sadece AAM hasta grubunda

bakıldığında yaşla birlikte değişmediğini göstermişlerdir ($p=0.170$) (15). Oktar ve ark.'nın çocuklarda yaptığı yaş ortalaması 8,1 olan 40 hastalık prospektif kontrollü çalışmada NGF/kre düzeyini AAM hastalarında kontrol grubuna göre yüksek olarak bulmuşlardır ($P=0.022$) (22). Bizim çalışmamızda ise Liu ve ark. çalışmasından farklı olarak kontrol grubu dahil edilmeden tüm AAM hastalarının (yaş-kuru) dahil edilerek yapılan istatistiksel analizde NGF/Kre düzeyi 55 yaş altı ve üstü kadınlarda düzeyi anlamlı bulunmamıştır ($p=0,940$). Bu farkın olmaması menopozal dönemin idrar NGF/Kre düzeyini etkilemediğini ve çocuklarda dahil olmak üzere tüm yaş gruplarında aynı olabileceğini düşündürmüştür.

Bu çalışmanın en önemli limitasyonlarından bir tanesi kuru AAM grubundaki hasta sayısının az olması, ürodinamik konformasyon olmaması ve semptom skorlarının objektif olarak klasifiye edilememesidir. Ancak semptom skorlarını literatürde yeterince klasifiye eden çalışma sayısı yeterli olmadığıda görülmüştür.

Sonuç

Sonuç olarak NGF/Kre düzeyinin hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek çıkması, NGF/kre seviyesinin AAM hastalığında önemli bir tanısal biyobelirteç olabileceğini göstermektedir.

Yaş, BMI, yaş-kuru AAM hastalarında NGF/kre düzeyi arasında anlamlı ilişki olmadığı ve NGFkre Düzeyinin OAB-V8, ICIQ-SF semptom skorları ile arttığı unutulmamalıdır. Basit, objektif bir belirteç olarak NGF AAM teşhisinde kullanılabilecek bir biyobelirteç olarak gelecek vaat etmektedir.

Kaynaklar

- Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, et al. An International Urogynecologicval Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn* 2010; 29: 4–20.
- Jo JK, Lee S, Kim YT, et al. Analysis of the Risk Factors for Overactive Bladder on the Basis of a Survey in the Community. *Korean J Urol* 2012 August; 53(8): 541–6.
- Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol* 2003;20:327–36.
- Comperat E, Reitz A, Delcourt A, et al. Histologic features in the urinary bladder wall affected from neurogenic overactivity—a comparison of inflammation, oedema and fibrosis with and without injection of botulinum toxin type A. *Eur Urol* 2006;50:1058–64.
- Apostolidis A, Jacques TS, Freeman A, et al. Histological changes in the urothelium and suburothelium of human overactive bladder following intradetrusor injections of botulinum neurotoxin type A for the treatment of neurogenic or idiopathic detrusor overactivity. *Eur Urol* 2008;53:1245–53.
- Tyagi P, Barclay D, Zamora R, et al. Urine cytokines suggest an inflammatory response in the overactive bladder: a pilot study. *Int Urol Nephrol* 2010;42:629–35.
- Lamb K, Gebhart GF, Bielefeldt K. Increased nerve growth factor expression triggers bladder overactivity. *J Pain* 2004;5:150–6.
- Cho KJ, Kim HS, Koh JS, Kim JC. Changes in urinary nerve

- growth factor and prostaglandin E(2) in women with overactive bladder after anticholinergics. *Int Urogynecol J* 2012 Jun; 21.
- Ghoniem G, Faruqui N, Elmissiry M, et al. Differential profile analysis of urinary cytokines inpatients with overactive bladder. *Int Urogynecol J* DOI 10.1007/s00192-011-1401-8.
- Liu HT, Kuo HC. Urinary nerve growth factor levels are increased in patients with bladder outlet obstruction with overactive bladder symptoms and reduced after successful medical treatment. *Urology* 2008;72:104–108.
- Giannantoni A, Di Stasi SM, Nardicchi V, et al. Botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle decrease nerve growth factor bladder tissue levels in patients with neurogenic detrusor overactivity. *J Urol* 2006;175:2341–4.
- Lowe EM, Anand P, Terenghi G, et al. Increased nerve growth factor levels in the urinary bladder of women with idiopathic sensory urgency and interstitial cystitis. *Br J Urol* 1997;79:572–7.
- Chung YC, Fraser MO, Yu Y, Chancellor MB, de GroatWCand Yoshimura N. The role of bladder afferent pathways in bladder hyperactivity induced by the intravesical administration of nerve growth factor. *J Urol* 2001;165:975.
- Liu HT, Chancellor MB, Kuo HC. Decrease of urinary nerve growth factor levels after antimuscarinic therapy in patients with overactive bladder. *BJU Int* 2009;103:1668–72.
- Liu HT, Chen CY, Kuo HC. Urinary nerve growth factor in women with overactive bladder syndrome. *BJU Int* 2011;107:799–803.
- Dupont MC, Spitsbergen JM, Kim KB, et al. Histological and neurotrophic changes triggered by varying models of bladder inflammation. *J Urol* 2001;166:1111–8.
- Liu HT, Kuo HC. Urinary Nerve Growth Factor Level Could be a Potential Biomarker for Diagnosis of Overactive Bladder. *J Urol* 2008 Jun;179(6):2270–4.
- Liu HT, Wang YS, Kuo HC - Tzu Chi. Nerve growth factor levels are increased in urine but not urothelium in patients with detrusor overactivity. *Tzu Chi Medical Journal* 2010;22:165–70.
- Chancellor MB, Oefelein MG, Vasavada S. Obesity is associated with a more severe overactive bladder disease state that is effectively treated with once-daily administration of tiroprisium chloride extended release. *Neurourol Urodyn* 2010;29: 551–4
- Coyne KS, Sexton CC, Bell JA, Thompson CL, Dmochowski R, Bavendam T. et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) and overactive bladder (OAB) by racial/ethnic group and age: results from OAB-POLL. *Neurourol Urodyn* 2013;32(3):230–7.
- Swanson JG, Kaczorowski J, Skelly J, Finkelstein M. Urinary incontinence: common problem among women over 45. *Can Fam Physician* 2005;51:84–5
- Oktar T, Kocak T, Oner-Iyidogan Y, Erdem S, Seyithanoglu M, Ziyilan O, Kocak H. Urinary nerve growth factor in children with overactive bladder: a promising, noninvasive and objective biomarker. *J Pediatr Urol*. 2013;9(5):617–21.
- Kuo HC, Liu HT, Tyagi P, et al. Urinary nerve growth factor levels in urinary tract diseases with or without frequency urgency symptoms. *LUTS* 2010;2:88–94.